CORSO INTEGRATO DI GENETICA

a.a.2011-2012

Prof. Pier Franco Pignatti

14.12.2011

Lezioni N.55-56

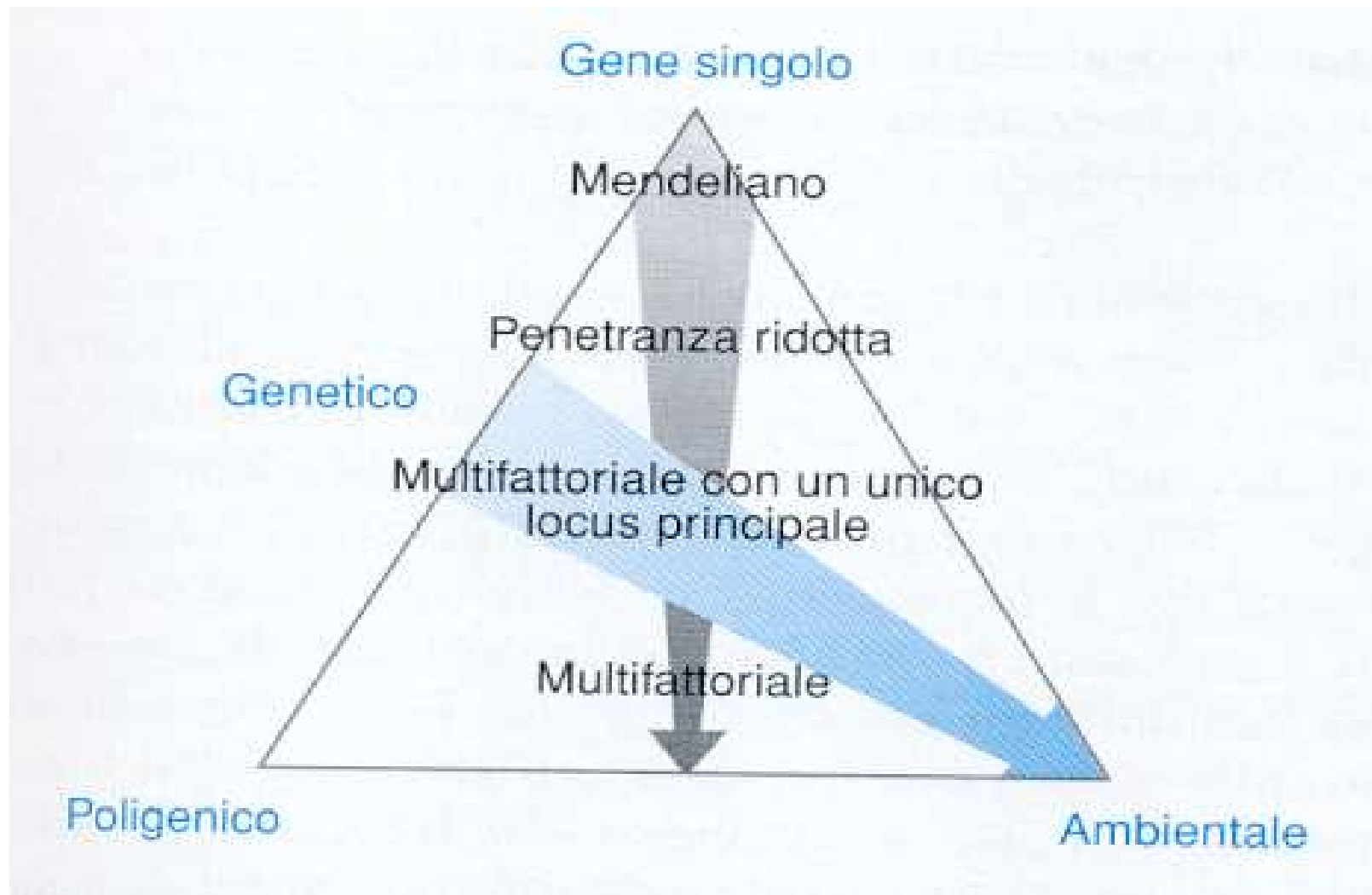
Malattie Multifattoriali

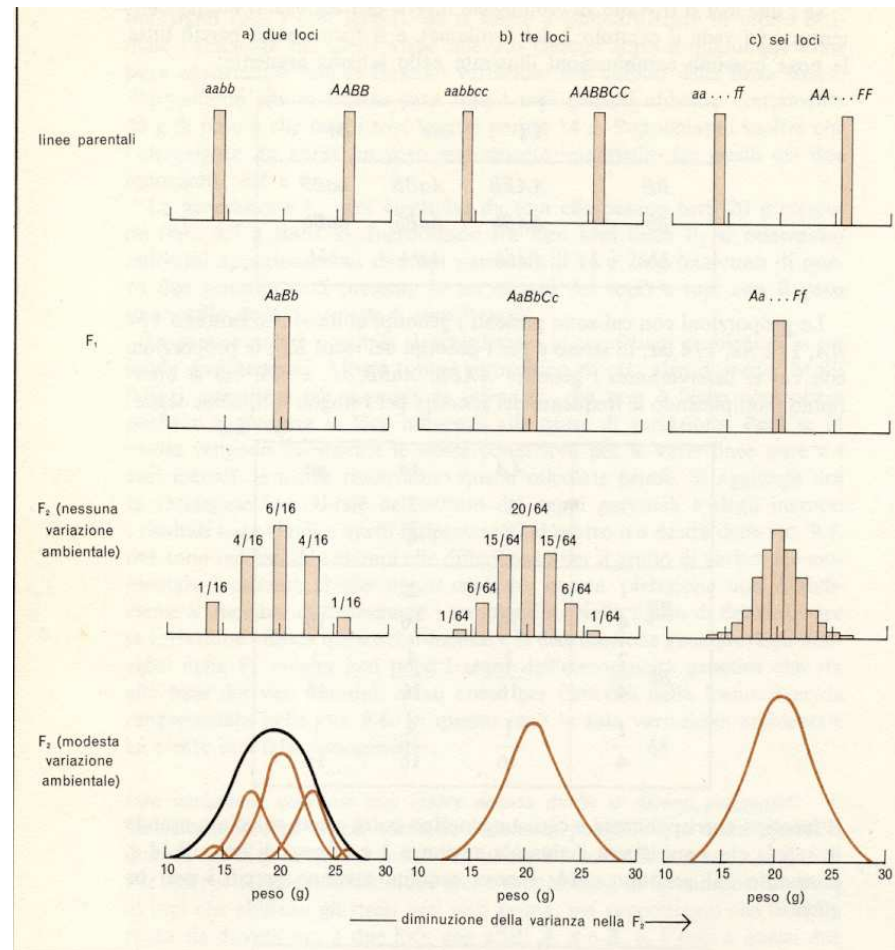
Neri-Genuardi cap. 9

Ereditarietà quantitativa, modello soglia, analisi di associazione, geni candidati, GWAS, varianti rare

GENETICA E MALATTIE

	m.”genetiche”	**m. complesse**
ereditarietà	monogenica	multigenica
ambiente	no	sì
mutazioni	causali	predisponenti
variazione	bimodale	continua
numero	migliaia	decine
frequenza	rare	comuni

LA GAMMA DEI CARATTERI UMANI

Strachan e Read, Genetica umana molecolare, UTET 2001, fig.3.10

Ereditarietà quantitativa

Bodmer e Cavalli, Genetica Evoluzione Uomo, Mondadori 1977

Carattere poligenico

Il determinanate maggiore del colore degli occhi bruno o blu è il gene OCA2 sul cr.15. Altri loci sono coinvolti nell'ampia gamma di colori della popolazione europea. Il colore dipende essenzialmente dalla densità e dalla composizione cellulare dello stroma dell'iride

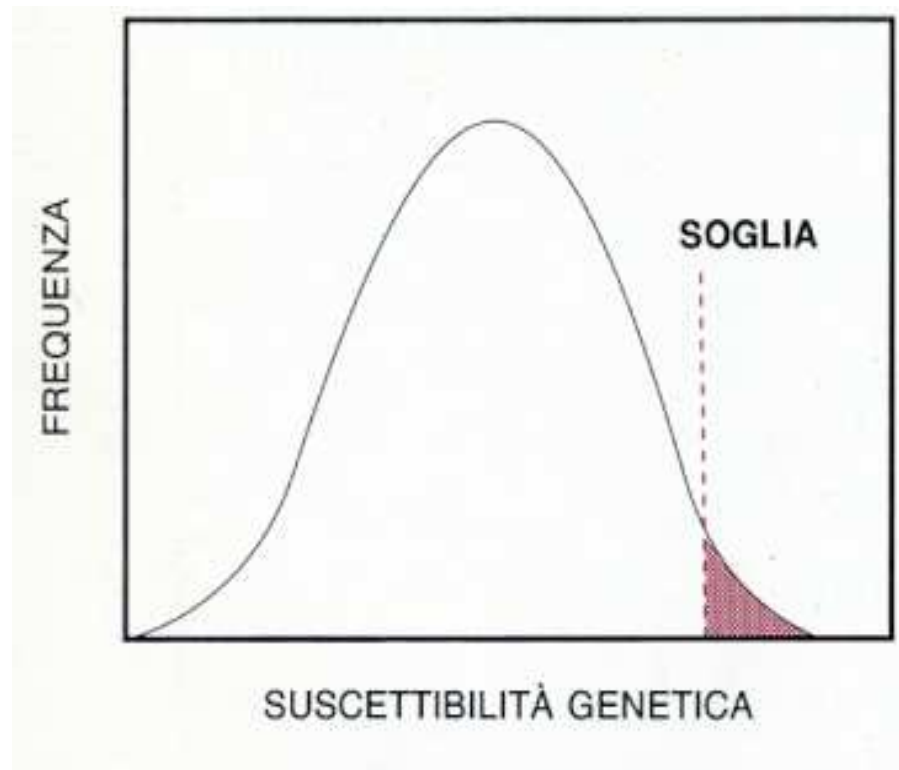
Trends in Genetics 20:327, 2004

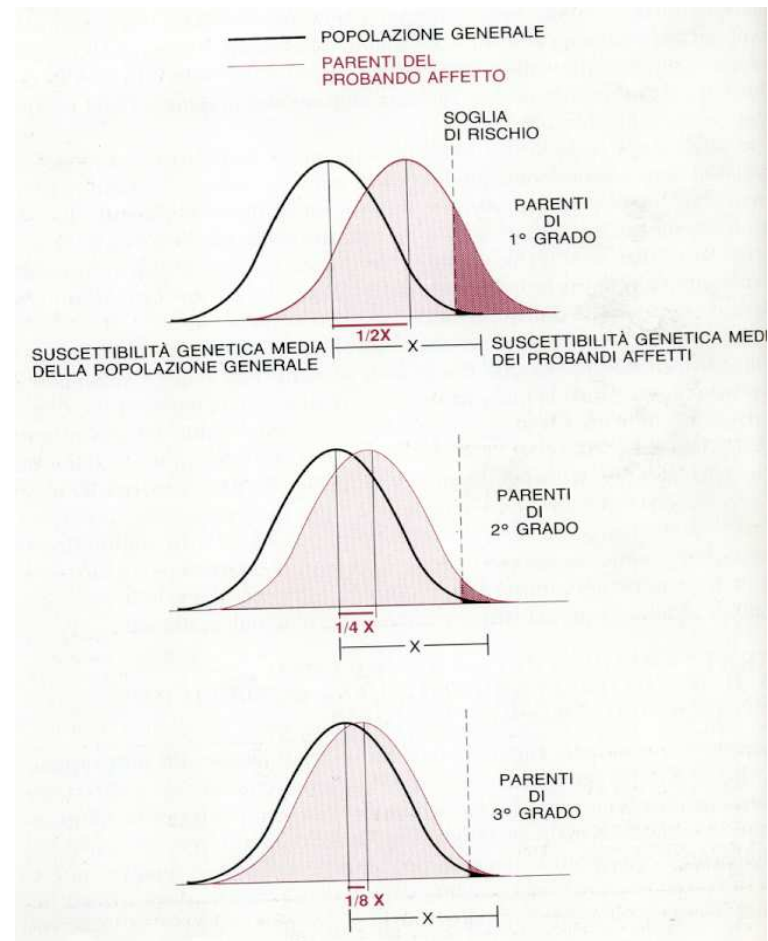
Correlazione tra parenti

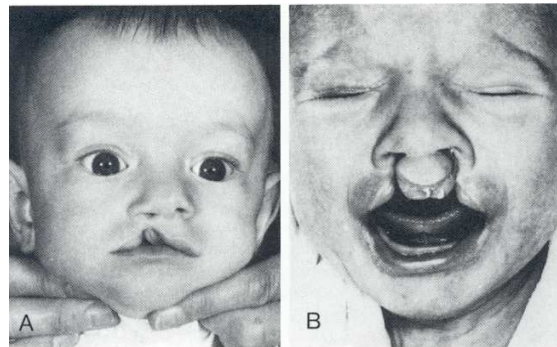
Relazione	*Correlazione osservata*	*Correlazione attesa*
Gemelli monozigoti	0,95 ± 0,07	1,00
Gemelli dizigoti	0,49 ± 0,08	0,50
Fratelli	0,50 ± 0,04	0,50
Genitore/figlio	0,48 ± 0,04	0,50
Coniugi	0,05 ± 0,07	0,00

Il pattern dei dermatoglifi ha una distribuzione normale nella popolazione. La conta del numero totale delle creste sui polpastrelli delle dita tra parenti è simile all'atteso in base alla proporzione di geni condivisi. Conclusione: **un carattere poligenico "puro",** minimamente influenzato da fattori ambientali

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

Modello soglia

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

Suscettibilità genetica fra parenti

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

Familiarietà

A: labioschisi
B: labiopalatoschisi

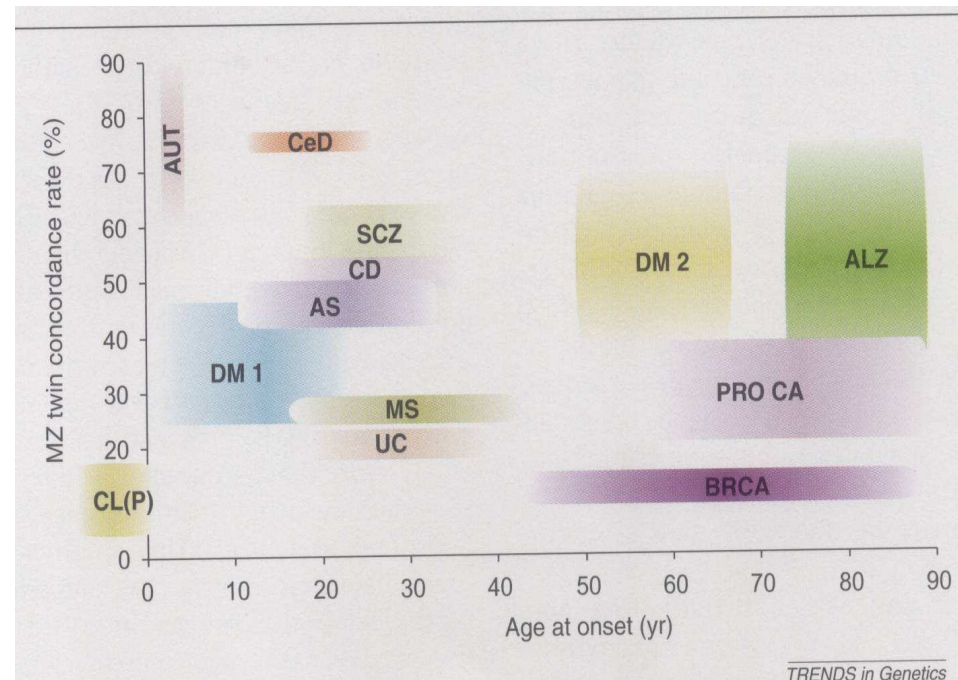
Parenti	Percentuale di parenti affetti	Incidenza relativa rispetto alla popolazione generale (λ)
Primo grado		
Fratelli	4,1	× 40
Figli	3,5	× 35
Secondo grado		
Zie e zii	0,7	× 7
Nipoti	0,8	× 8
Terzo grado		
Primi cugini	0,3	× 3

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

Analisi della concordanza nei gemelli

Carattere	Concordanza	
	MZ	DZ
	%	
Labioschisi ± palatoschisi	40	4
Stenosi pilorica	22	2
Schizofrenia	46	14
Diabete mellito insulino-dipendente	30	6

Gelehrter Collins Ginsburg, Genetica Medica, Masson 1999

Analisi della concordanza in MZ

AUT: autismo; CeD: celiachia; SCZ: schizofrenia; CD: Crohn; DM2: diabete tipo 2; ALZ Alzheimer; AS: asma; DM1: diabete tipo 1; MS: sclerosi multipla; PRO CA: Ca della prostata; UC: colite ulcerosa; CL(P): labio(palato)schisi; BRCA: Ca mammario

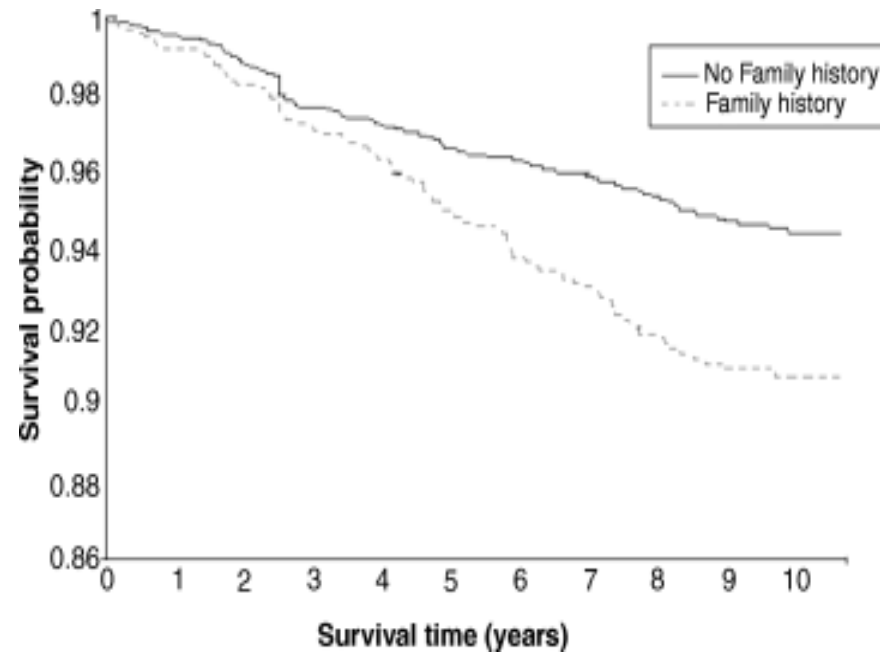
Petronis A, 2006

Analisi di associazione

L'esempio delle m.cardiovascolari (MCV)

GENOTIPO + AMBIENTE = FENOTIPO

GENOTIPO	AMBIENTE	FENOTIPO
?	Fumo Obesità Inattività Dieta ecc.	Aterosclerosi Coronaropatia Infarto Ictus Trombosi Ipertensione ecc.

Rischio genetico e storia familiare

2° Northwick Park Family Study. 3000 maschi. Aumento rischio cardiovascolare 1,6 x dopo follow up di 6 anni negli appartenenti a famiglie in cui si è manifestata la malattia: c'è una componente genetica

Stephens JW e Humphries SE, J Int Med 2003

APPROCCIO DEL GENE CANDIDATO

Ipotizzare geni specifici coinvolti nella eziopatogenesi della malattia e fare analisi di associazione.

Limiti: errata scelta del polimorfismo o del gene

Vantaggi: rapida definizione di una associazione ad un polimorfismo comune

Alcuni geni della fisiologia CV

Ipertensione: ACE, AGT, ATIIR1,...

Trombosi: **FV, FII, FBNGN, GPIIIa**,...

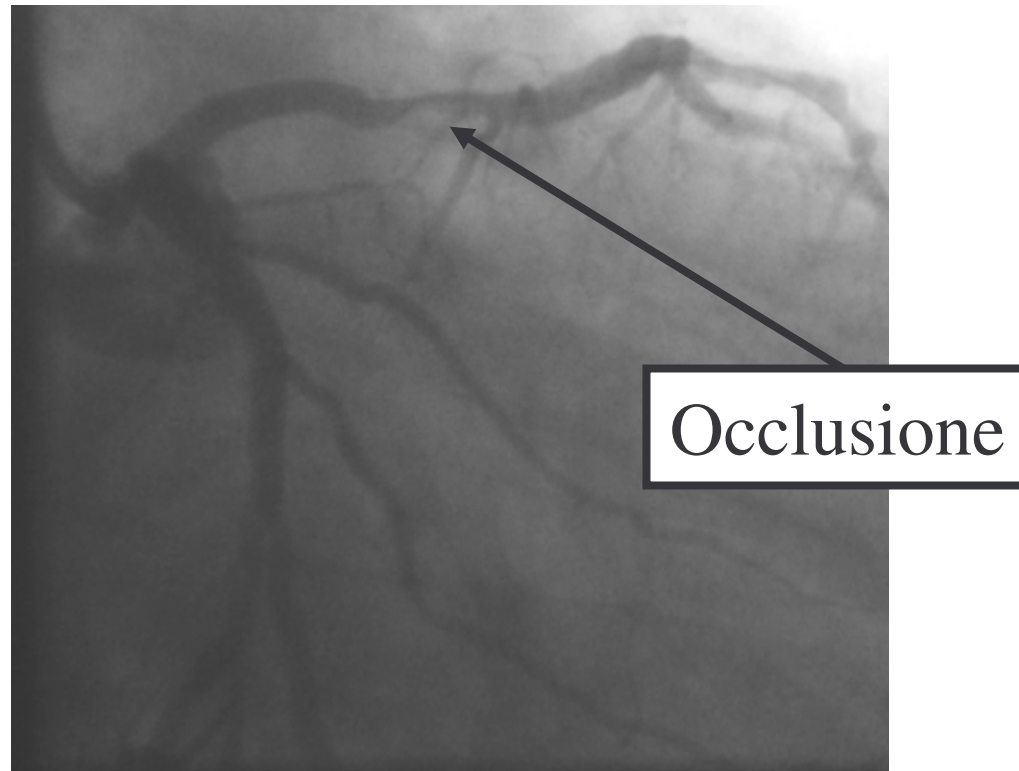
Adesione leucocitaria: ELAM,…

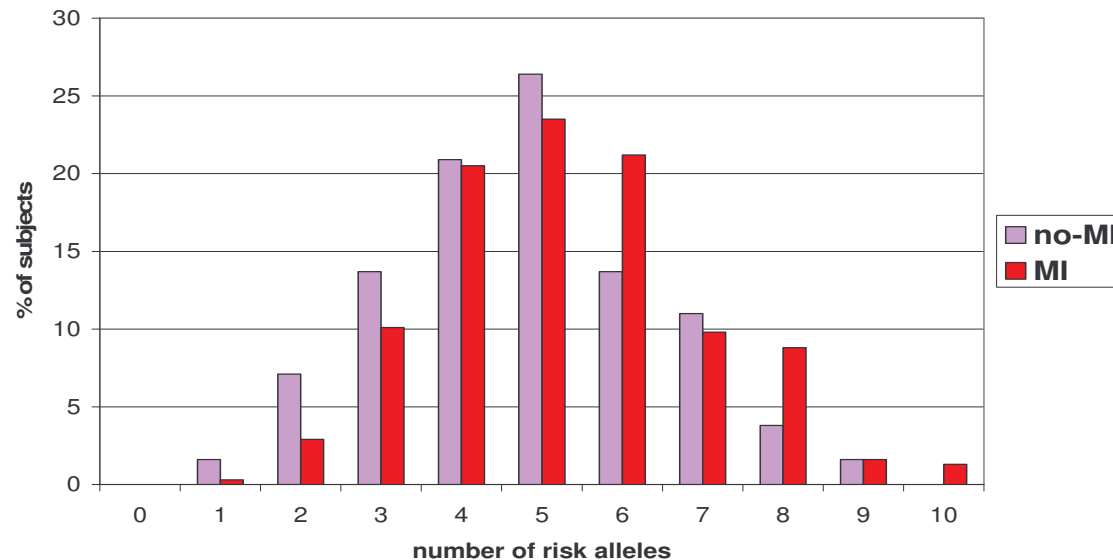
Infiammazione: IL6, CD14,…

Metabolismo omocisteina: CBS, MTHFR

Metabolismo lipidi: **APOC3**, apoE,...

Ossidazione parete vascolare: **PON2**/1,…

Coronaropatia

coronarografia

Effetto combinato di diversi geni

Rischio di infarto del miocardio in coronaropatici e 10 polimorfismi in 8 geni dell'emostasi : fibrinogeno, fattori della coagulazione V e VII, protrombina, inibitore dell'attivatore del plasminogeno, recettori piastrinici per fibrinogeno o collagene o ADP

Martinelli N. et al. 2008

Il gene APOC3

Topi transgenici che iperesprimono il gene umano hanno una grave ipertrigliceridemia. La ipertrigliceridemia è dovuta alla riduzione della incorporazione di lipoproteine ricche di trigliceridi nei tessuti. Il polimorfismo 455T/C nel promotore del gene APOC3 è associato a ipertrigliceridemia e concentrazione di apoC-III nel sangue

Polimorfismo APOC3 -455 e CAD

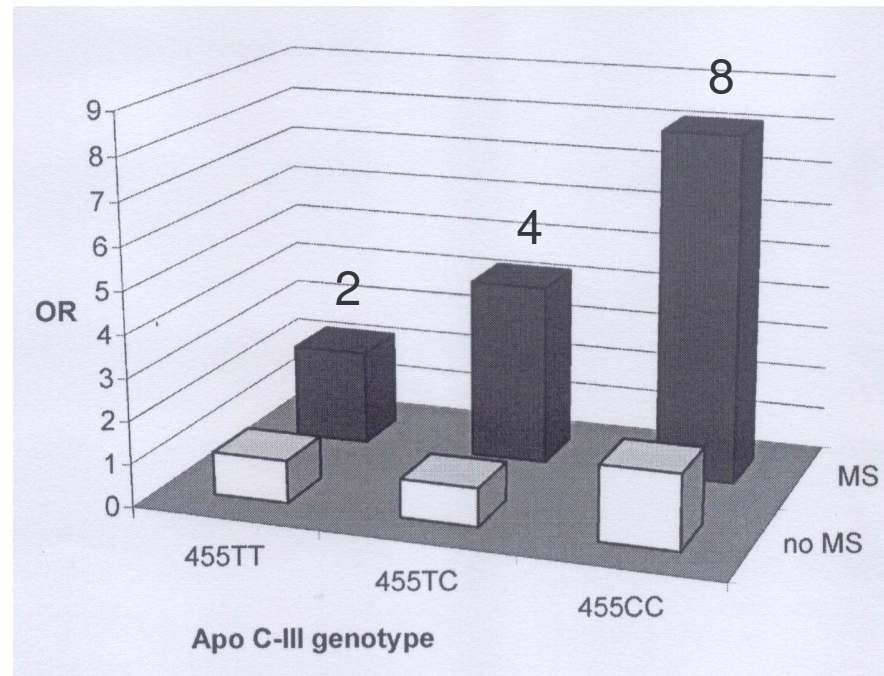
GENOTIPO	CORONAROP. (N=549)	NON COR. (N=251)
TT	35%	44%
TC	46%	47%
CC	19%	9%

P=0,001; OR CC=2,51(1,51-4,18). CC: >TG

Olivieri O et al. J Lipid Res 43:1450, 2002

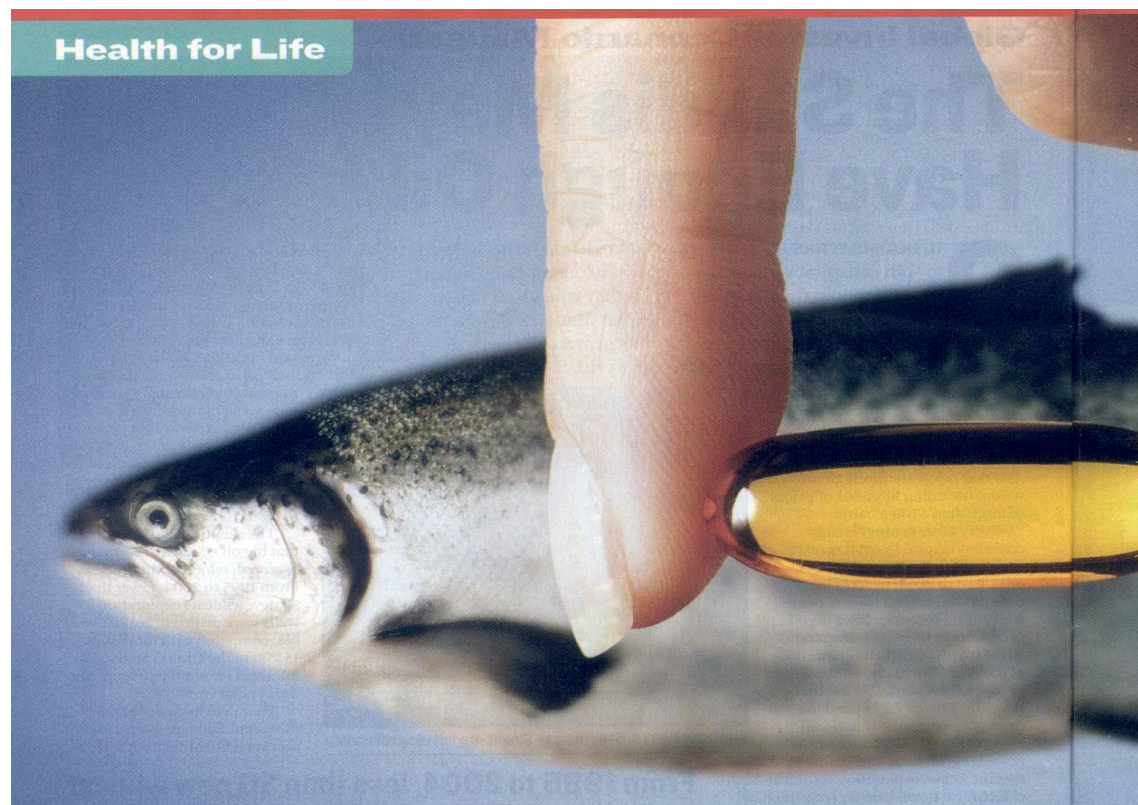
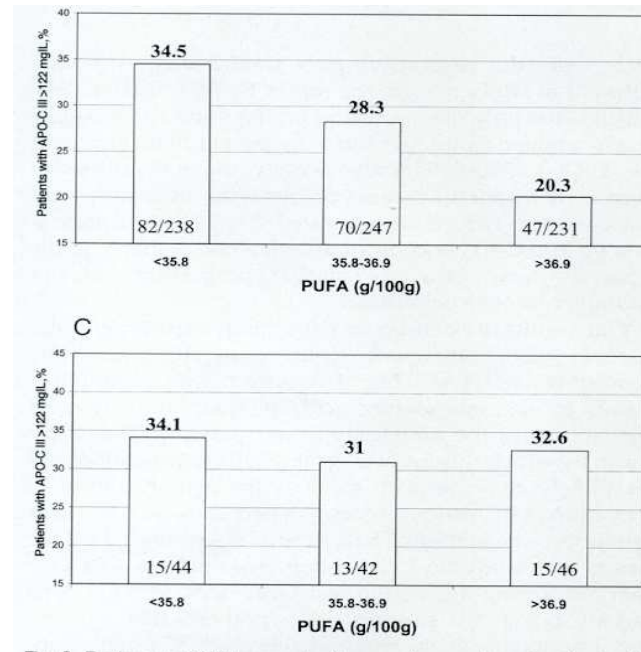
Sindrome metabolica (MS)

- MS: obesità, ipertensione, ipertrigliceridemia, basso HDL-Chol, diabete 2 o intolleranza al glucosio
- Aumento del rischio di aterosclerosi prematura, mortalità e morbidità CV
- Italia: probabilmente il 30% delle persone sopra i 40 a + casi sommersi

APOC3 e rischio di coronaropatia inMS

270 MS + 603 noMS = 873 tot

C > livelli ApoCIII e TG

Olivieri O et al, J Lipid Res 44:2374, 2003

ACIDI GRASSI INSATURI NELLA DIETA

Acidi grassi insaturi e genotipi APOC3-455

Livello plasmatico di APO-C III e concentrazione di n-3 PUFA nella membrana eritrocitaria di coronaropatici.
I pazienti con genotipo C/C non rispondono a PUFA nella dieta: un esempio di interazione geni-ambiente

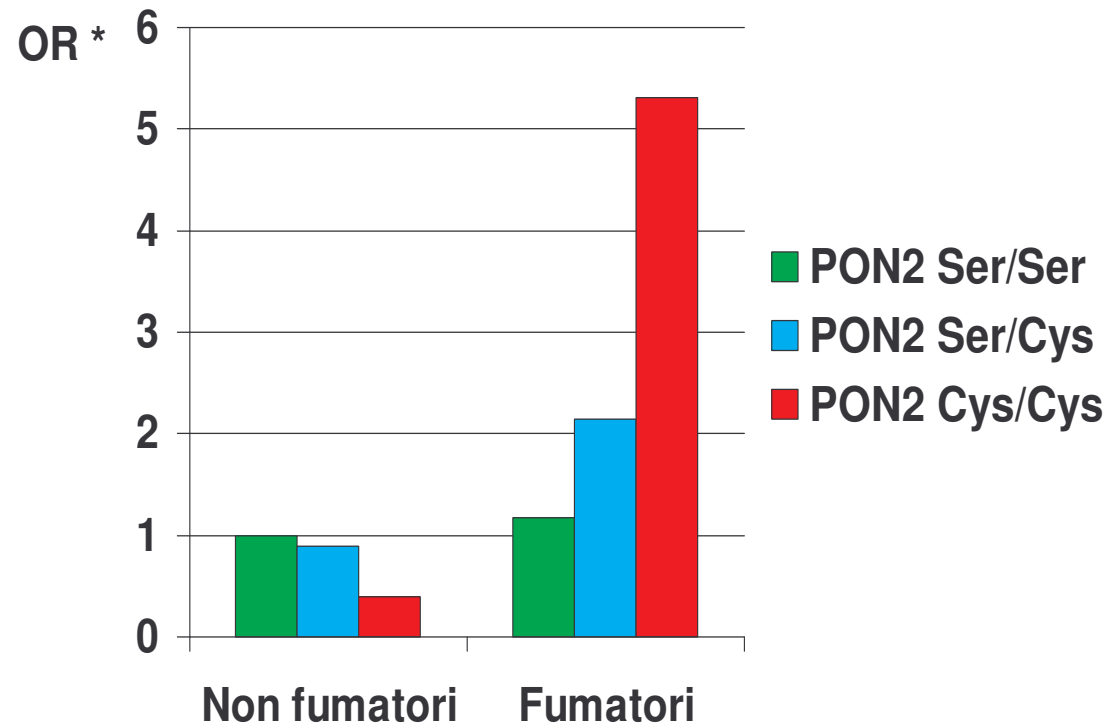
Olivieri O. et al, 2005

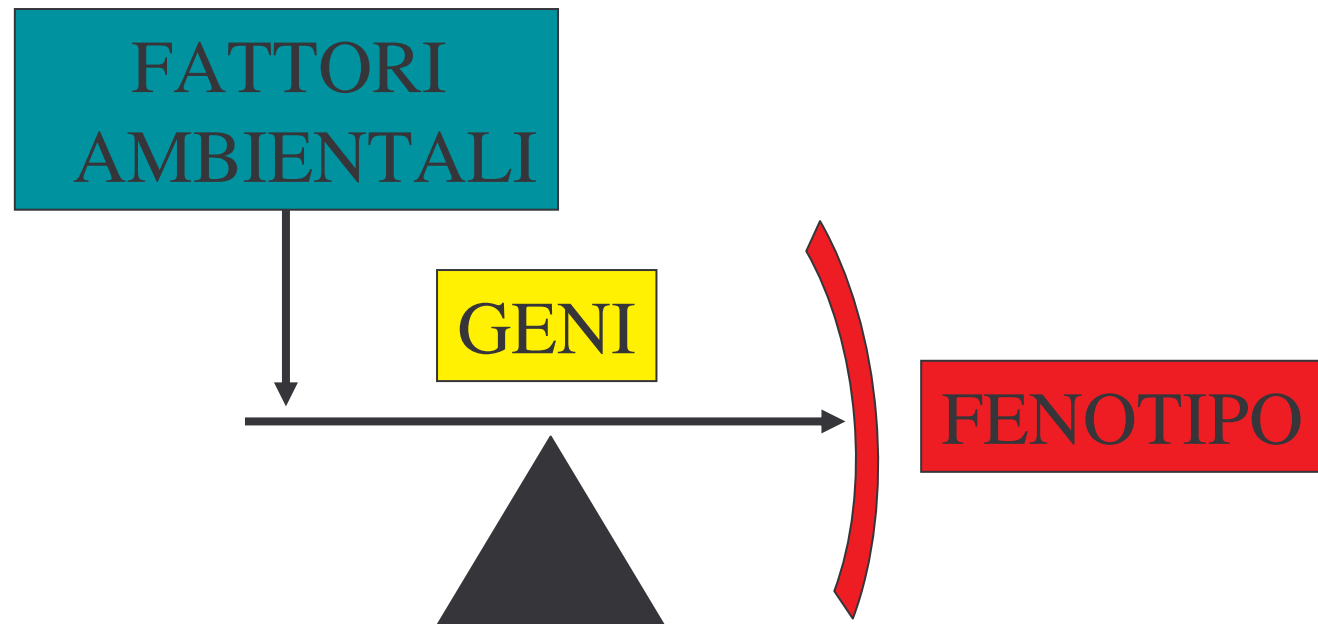
Paraoxonasi e coronaropatie

Le paraoxonasi (PON) sono enzimi di risposta ambientale (detossificazione pesticidi, agenti nervini, farmaci)

Prevengono la formazione di LDL ossidate e le degradano

Il polimorfismo PON2-S311C è associato alla gravità della coronaropatia per un probabile aumento della suscettibilità alla inattivazine da ossidanti

PON2 Ser311Cys e rischio IM in coronaropatici

Martinelli N et al. 2004

MODIFICAZIONE DEL FENOTIPO

Esempi di interazione G/A:

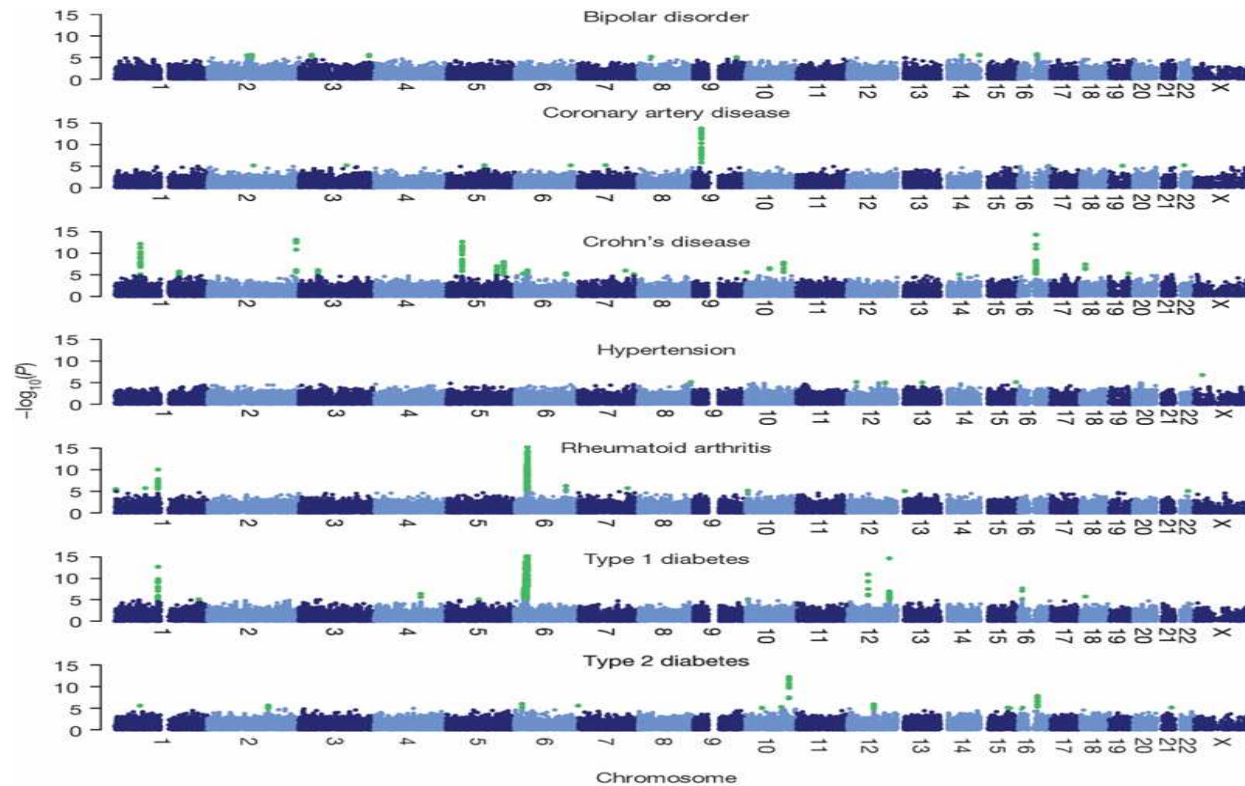
1) PUFA nella dieta e APOC3-455 C/T

2) Fumo di sigaretta e PON2 Ser311Cys

Genome-Wide Association Study (GWAS)

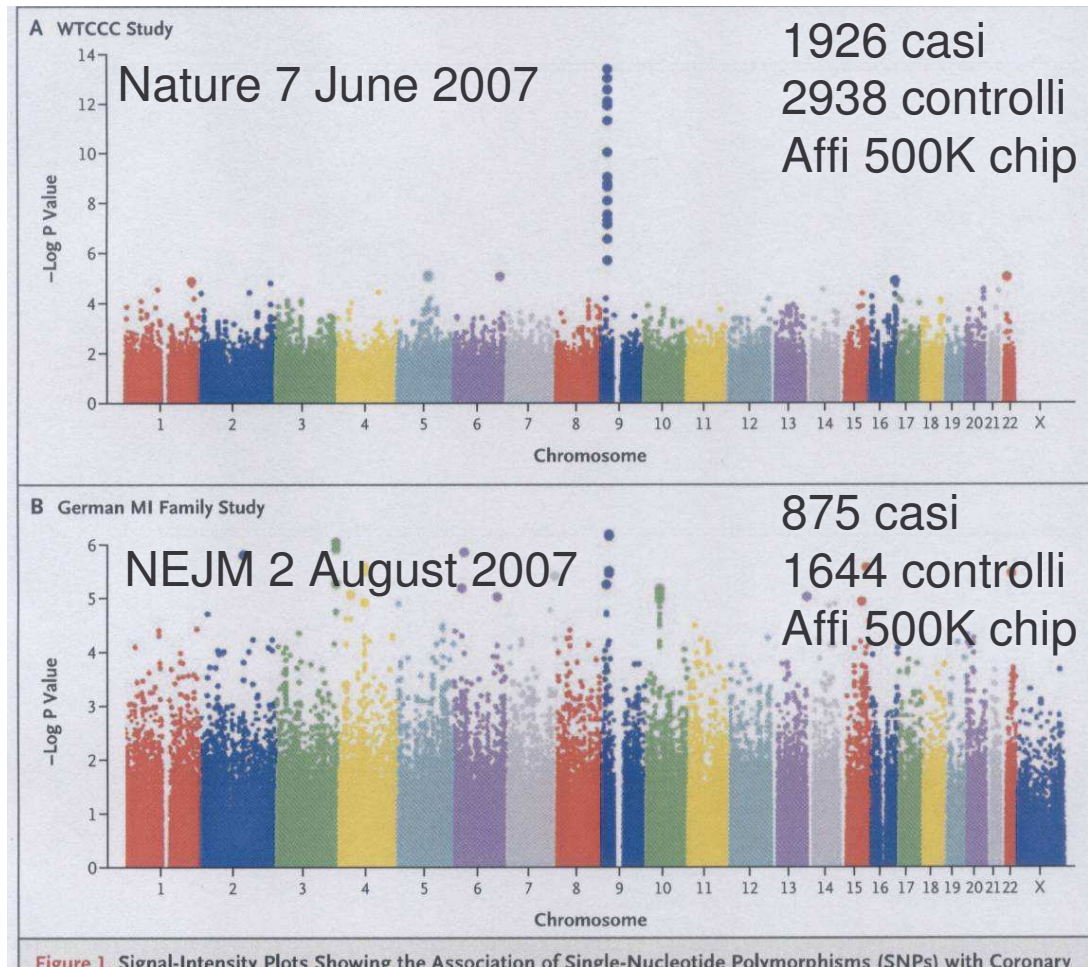
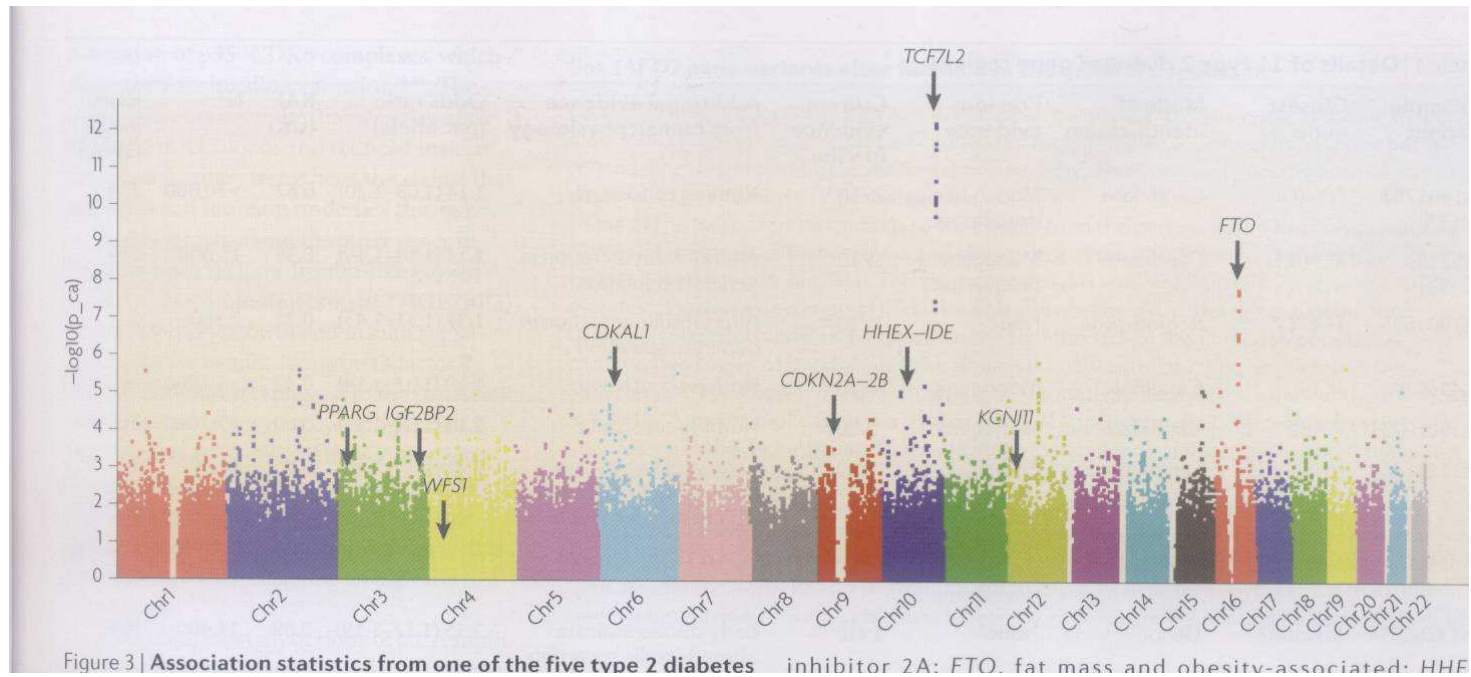
Studio di associazione di un marcatore a una patologia con l'uso di tanti marcatori genetici distribuiti su tutto il genoma

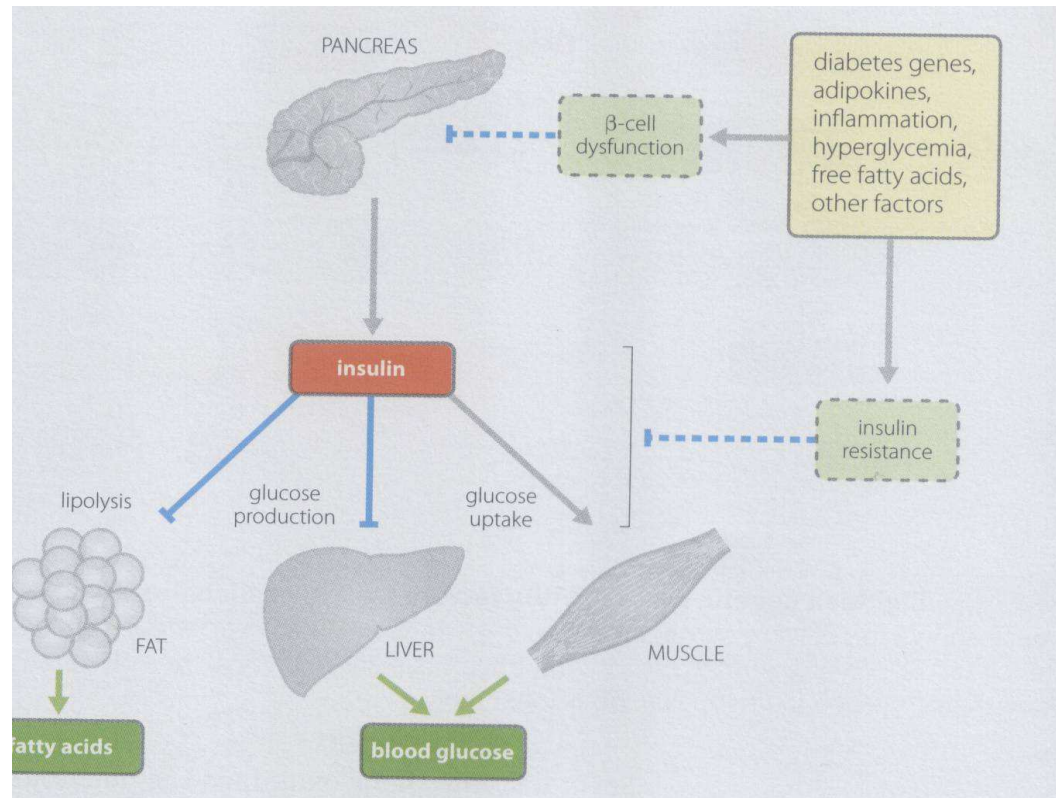
Vantaggio: non è necessaria alcuna ipotesi a priori su quale gene possa essere implicato nella malattia, quindi è possibile identificare nuovi geni

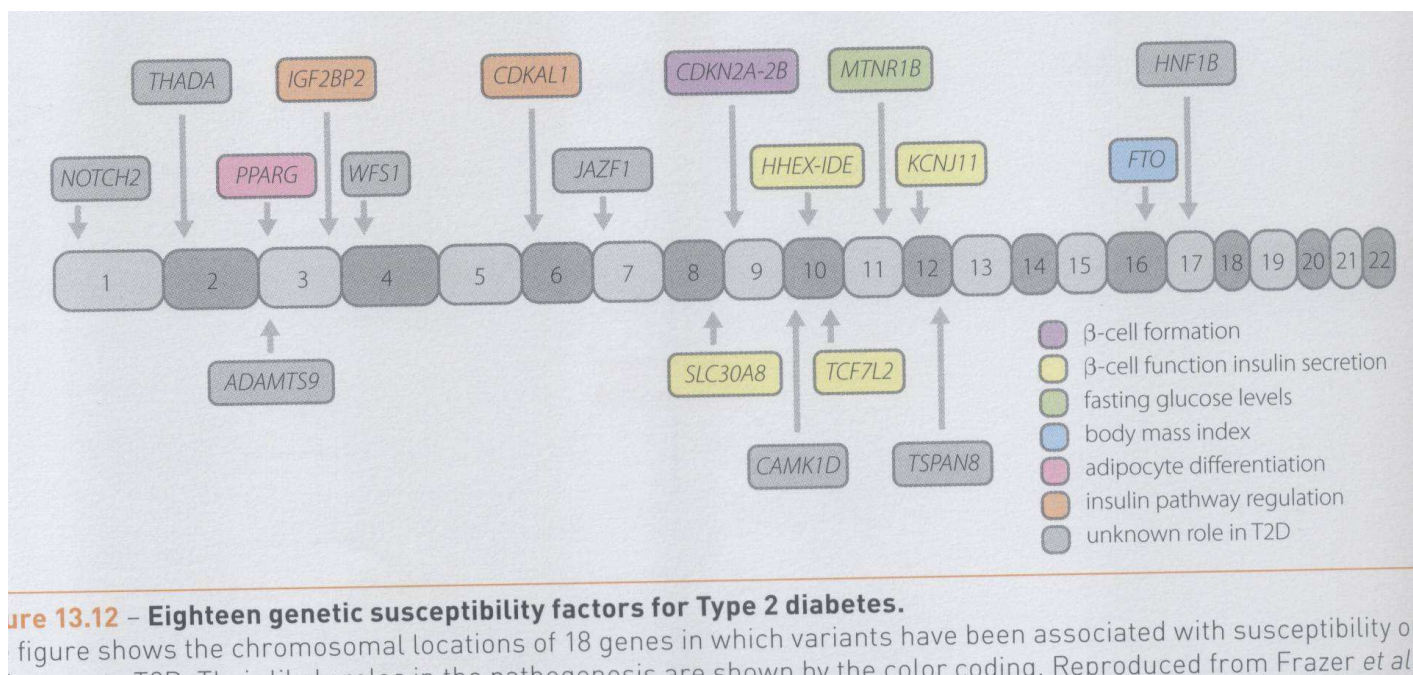
The Wellcome Trust Case Control Consortium

GWAS di 14.000 casi di sette malattie comuni e 3.000 controlli condivisi

Nature 447, 661-678 (7 June 2007)

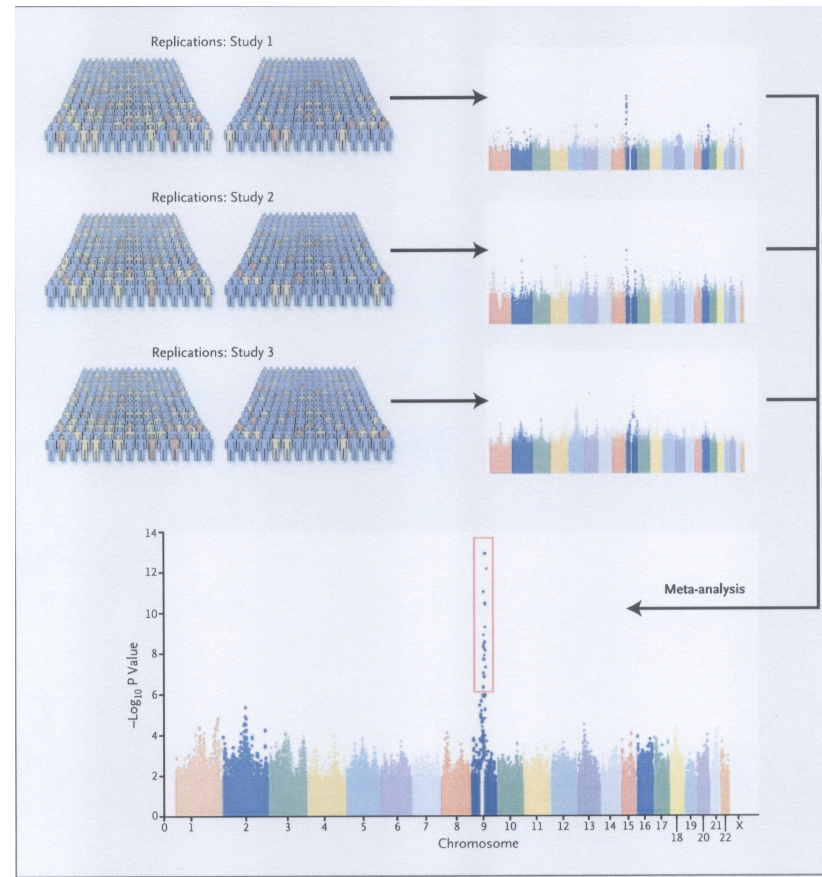
GWAS replica CAD 9p21.2

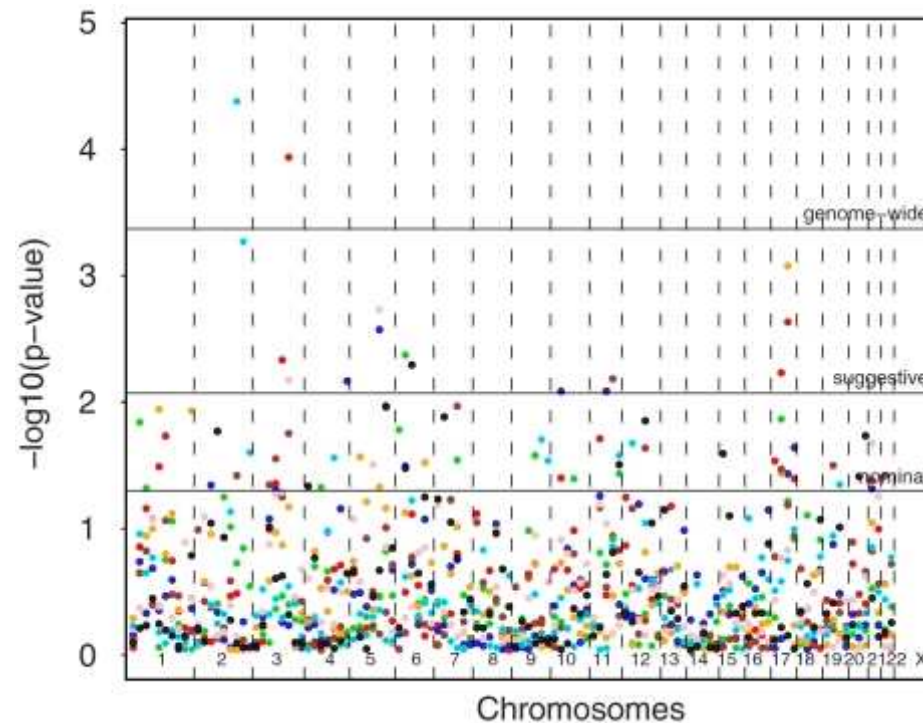
Figure 1. Signal-Intensity Plots Showing the Association of Single-Nucleotide Polymorphisms (SNPs) with Coronary

GWAS replica T2D

Frayling TM 2007

Patofisiologia T2D

Read e Donnai, New Clinical Genetics, II ed. 2011

Geni di suscettibilità T2D

Es. TCF7L2, cr.10: secrezione insulina

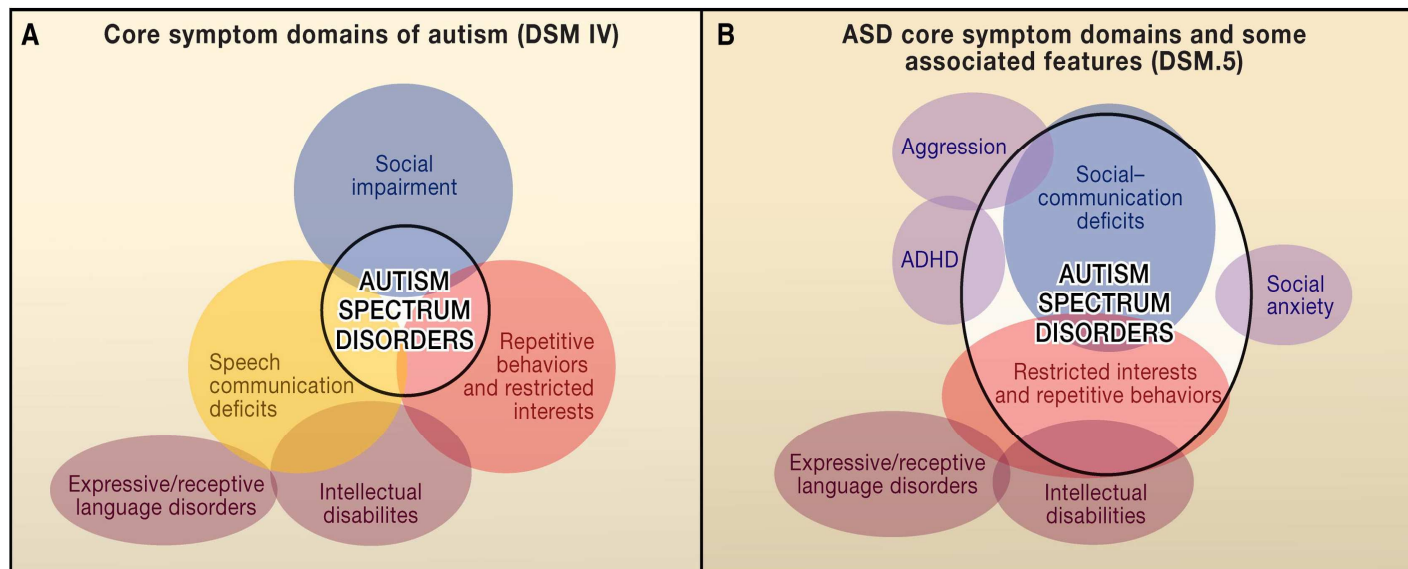
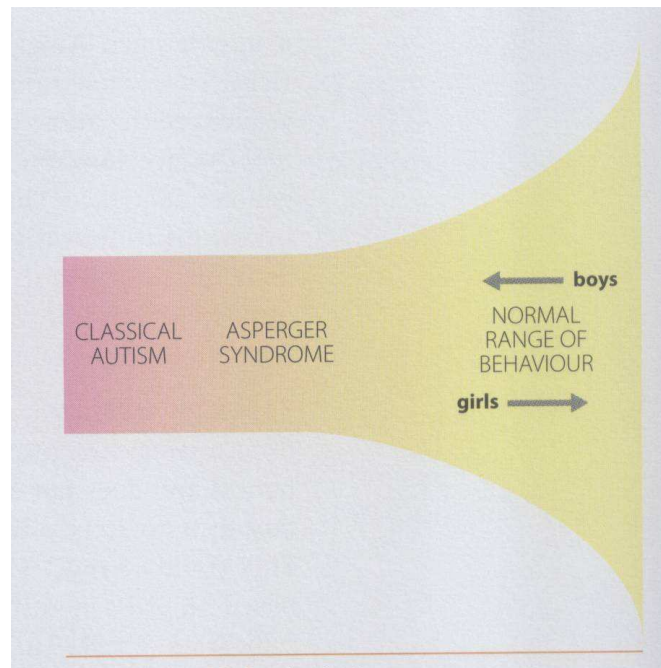
Read e Donnai, New Clinical Genetics, II ed. 2011

Meta-analisi degli studi GWAS

Manolio TA 2010

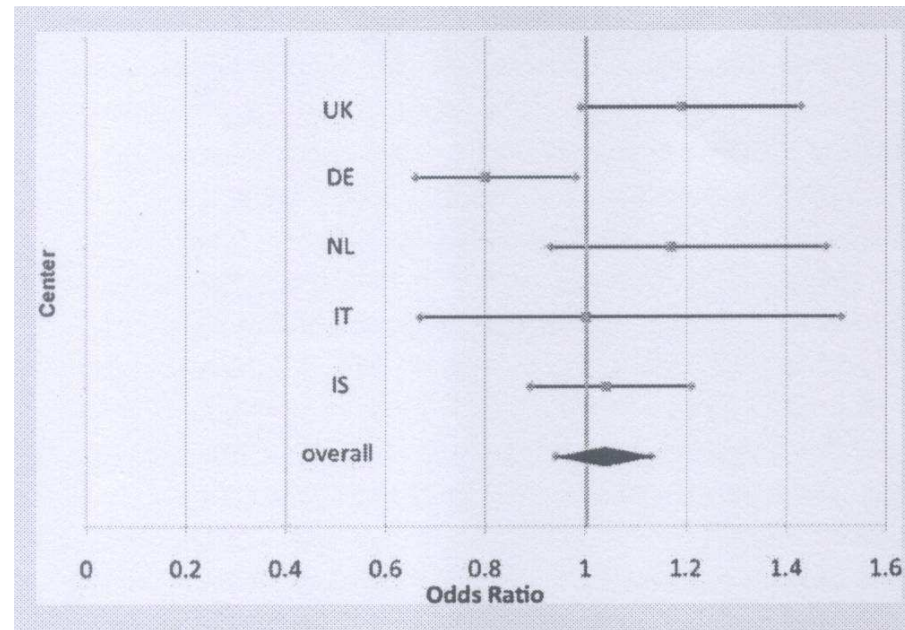
Metanalisi GWAS asma e atopia

La metanalisi di 20 studi GWAS evidenzia nuove regioni associate ad asma e atopia. Asma (blu) cr.2p; Test di cutireazione positivo (rosso) cr.3q

Bouzigon E et al 2010

Malattie dello spettro autistico

Lord C 2011

AUTISMO

Lo spettro dei disordini autistici (ASD) confluisce nel comportamento normale senza confini naturali

Read e Donnai, New Clinical Genetics, II ed, Scion 2011

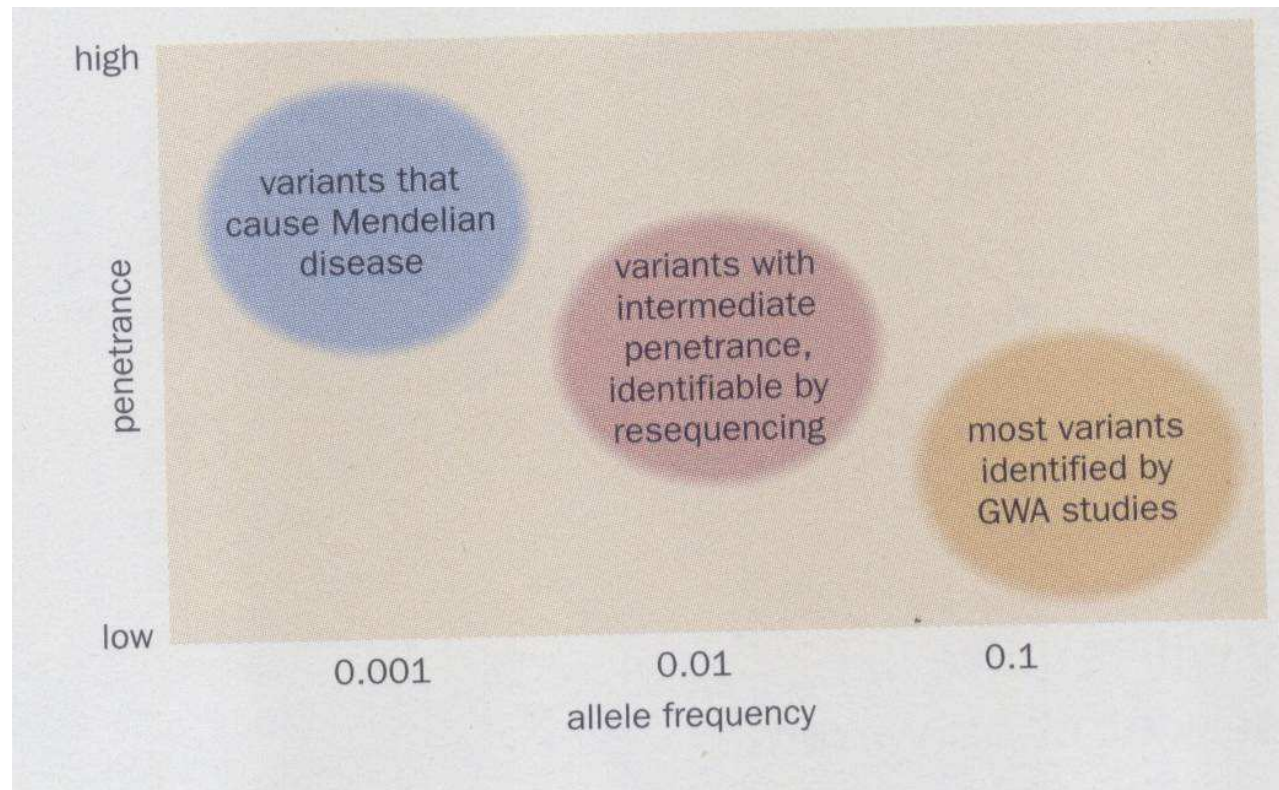
Replica della associazione in ASD

Studio originale: GWAS del consorzio AGP in 1.558 famiglie individua la associazione dello SNP rs4141463 nel gene MACROD2. Figura: replica in 1.170 casi e 35.307 controlli di 6 popolazioni diverse: **associazione non significativa. Varianti rare?**

Curran S et al 2011

Suscettibilità genetica in MMF

TABLE 15.10 COMPARISON OF THE COMMON DISEASE–COMMON VARIANT HYPOTHESIS AND THE MUTATION–SELECTION HYPOTHESIS		
Parameter	Common disease–common variant hypothesis	Mutation–selection hypothesis
Frequencies of susceptibility alleles	high	low
Effect sizes of susceptibility alleles	small	moderate
Locus heterogeneity (number of susceptibility loci for a given disease)	high	could be low
Allelic heterogeneity (number of different susceptibility alleles at a locus)	low	high
Origin of susceptibility alleles	ancient common ancestor	relatively recent mutations
Technology to detect susceptibility factors	association studies	resequencing

Strachan T e A Read, Hum Mol Genet, 4° ed. 2010

Varianti rare in MMF

Studi futuri con sequenziamento genomico (WGS)

Strachan T e A Read, Hum Mol Genet, 4° ed. 2010